Aus der Hämatologischen Abteilung

Leiter: Professor Dr. Gerhartz

der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. Hans Freiherr v. K r e ß

DIE HÄMORRHAGISCHE CYSTITIS UND DIE CYTOSTATISCHE AKTIVITÄT IM HARN UNTER DER CHEMOTHERAPIE MIT N-LOST-PHOSPHAMIDESTERN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ingrid Oppers

aus Berlin

1965.

Aus der Hämatologischen Abteilung
Leiter: Professor Dr. Gerhartz
der I.Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städt. Krkhs. Westend
Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

DIE HÄMORRHAGISCHE CYSTITIS UND DIE CYTOSTATISCHE AKTIVITÄT IM HARN UNTER DER CHEMOTHERAPIE MIT N-LOST-PHOSPHAMIDESTERN.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ingrid Oppers
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. Adalbert L o e s c h k e
Referent: Professor Dr. Heinrich G e r h a r t z
Korreferent: Professor Dr. Wilhelm B r o s i g

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Promoviert am 16. 9. 1965

MEINEM GROßVATER UND MEINEN ELTERN GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0033

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	E I N L E I T U N G	1
B.	K L I N I S C H E B E F U N D E	3
	1) Häufigkeit und Dosisabhängigkeit der hämorrhagischen Cystitis	
	2) Klinische Symptomatik	
	3) Morphologisches Bild	
C.	E X P E R I M E N T E L L E V E R S U C H S - E R G E B N I S S E	9
D.	Z U S A M M E N F A S S U N G	19
E.	T A B E L L E N U N D A B B I L D U N G E N	2o
F.	L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	27

A. Einleitung

Die klinische Anwendung von Cytostatica ist mit einer Reihe von dosisabhängigen Seitenwirkungen belastet, die je nach der Erkrankungsart und der Komplikationsbereitschaft als unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Neben den allen Cytostatica gemeinsamen toxischen Früh- und Spätreaktionen weisen einige Drogen eine besondere Affinität zu bestimmten Organen auf, die sich aus der Aktivierungslokalisation und der Konzentrierung von Abbau-und Ausscheidungsprodukten ergibt. Unter der Behandlung mit N-Lost-Derivaten erscheinen cytostatisch aktive Umwandlungsprodukte in relativ hoher Konzentration im Harn, die zu einer sterilen Reizung der Schleimhäute in den ableitenden Harnwegen, insbesondere der Harnblase, zu führen vermögen und so eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Chemotherapie erzwingen. Nachdem derartige hämorrhagische Cystitiden bereits bei der klinischen Anwendung verschiedener N-Lost-Derivate gesehen wurden,haben sie durch die breite, hochdosierte und über large Zeiträume sich erstreckende Chemotherapie mit Endoxan eine Häufung erfahren, die eine klinische Beachtung verlangt. (1,3,4,5,7,11,12,13,15,17,19,21,23,27,29,32,33,34,35,38, 39,43,45,47,48,49,5o)

Angaben über die Häufigkeit des Auftretens der hämorrhagischen Cystitis unter der Chemotherapie mit Endoxan sind sehr unterschiedlich und schwanken zwischen 3 % (3,12,15, 19,23,27,34,38,49) und 4o % (11,33,39,47).Doch wurden cystitische Reizerscheinungen nicht nur unter Endoxan beobachtet;auch andere Cytostatica zeigen solche Seitenwirkungen; sie wurden für TEM mit 4 %, für Thio-Tepa mit 6 % und für Trenimon mit 7 % angegeben (18).

Über die Pathogenese dieser Blasenschädigung unter der Endoxanbehandlung bestehen unterschiedliche Ansichten: zunächst ergibt sich aus der Gegenwart einer Phosphamidase-Aktivität im Epithel der Blasenschleimhaut die Möglichkeit, daß intaktes, biologisch noch inaktives Endoxan bei der Ausscheidung durch die ableitenden Harnwege mit Hilfe der Phosphamidase in eine aktive Wirkform überführt wird,

die dann toxisch oder cytostatisch auf die Blasenschleimhaut wirkt.(45). Je länger Endoxan in der Harnblase verweilt, um so mehr müsste die inaktive Form des Endoxans in eine aktive umgewandelt werden. Gegen diese Annahme spricht jedoch die Tatsache, daß die Aktivität der Phosphamidase im Epithel der proximalen und distalen Nierentubuli höher ist als in der Schleimhaut der Harnblase. Obwohl die Verweildauer des Endoxans in den Nierentubuli geringer ist als in der Harnblase, wäre ja mit einer Schädigung der Nieren eher zu rechnen als mit einer Schädigung der Blasenschleimhaut. Hiergegen sprechen aber die klinischen und experimentellen Erfahrungen: Morphologische oder funktionelle Schädigungen des Nierenparenchyms sind klinisch nur äusserst selten beobachtet worden, vorwiegend bei vorgeschädigten Nieren (25,3o,46).

Daß es sich bei dem die Cystitis verursachenden Produkt wahrscheinlich nicht um unverändertes Endoxan handelt, beweist die Beobachtung, daß die Injektion von Endoxan in die Harnblase nicht zu einer hämorrhagischen Cystitis führt (28). Es muss vielmehr angenommen werden, daß aktive Abbauprodukte des Endoxans in die Blase gelangen und hier zu einer lokalen Gewebschädigung führen (37,45). Hierfür sprechen die Untersuchungen von PHILIPS, der bei Hunden und Ratten durch hohe letale Dosen von Endoxan eine Cystitis erzeugen konnte und dem zugleich der Nachweis gelang, daß die aktiven Produkte weder dem Endoxan noch dem Bis- (ß-Chloräthyl)- amin entsprechen. Vielmehr muss es sich bei den die Cystitis auslösenden Substanzen um andere aktive Spaltprodukte des Endoxans handeln, die ohne Hydrolyse alkylierend wirken und eine lokale Schädigung der Blase hervorrufen: Brachte PHILIPS Harn von Hunden, die Endoxan i.v. erhalten hatten, mit Hilfe eines Katheters retrograd in die Blase von Hunden, die kein Endoxan erhalten hatten, so erhielt er die gleichen cystitischen Erscheinungen wie bei den mit Endoxan behandelten Hunden. Dies schliesst zugleich die Entstehung der Cystitis auf hämatogenem Wege aus, wogegen auch das Fehlen anderer Schleimhautschädigungen spricht.

Als wahrscheinliches End-Abbauprodukt des Endoxans gilt Stickstofflost, dessen Ausscheidung mit dem Urin an der Entstehung der Cystitis beteiligt sein könnte. Bei vergleichenden Untersuchungen von HØST und NISSENMEYER (23) mit Stickstofflost (46 Patienten: o,28 - o,4 mg/kg in 1-5 einzelnen Dosen innerhalb von 1-5 Tagen) und Endoxan (118 Patienten: 15-1oo mg/kg i.v. über 1-38 Tage) trat eine Cystitis nur unter der Behandlung mit Endoxan auf, hingegen nicht unter Stickstofflost. Diese Resultate bestätigen die Ergebnisse von PHILIPS, wonach weder das intakte Endoxanmolekül noch Stickstofflost die Ursache der Cystitis sind, sondern ein noch unbekanntes anderes Zwischenprodukt.

Um die Häufigkeit des Auftretens der Cystitis, ihre Beziehungen zur Therapiedauer und zur Höhe der Dosierung und damit ihre klinische Bedeutung zu erfassen, haben wir zunächst die Gesamtzahl unserer mit Endoxan behandelten Patienten einer Durchsicht unterzogen. Darüber hinaus hielten wir es für bedeutsam zu prüfen, inwieweit die unter der Chemotherapie mit Endoxan durch den Harn ausgeschiedenen Abbauprodukte eine direkte cystostatische Aktivität aufweisen, in welcher Intensität und für welche Zeitdauer.

B. Klinische Befunde.

1. Häufigkeit und Dosisabhängigkeit der hämorrhagischen Cystitis:

Unter 42o mit Endoxan behandelten Patienten gaben 47 Patienten mehr oder minder stark ausgeprägte Hinweise auf eine Schädigung der Harnblase, was einem Prozentsatz vonn 11% entspricht (Tab.1).

Die in der Literatur stark unterschiedlichen Angaben zur Häufigkeit lassen sich teils durch die wechselnde Zusammensetzung der Krankheitsgruppen mit der hiermit verbundenen lokalen Erkrankungsbereitschaft und wechselnden Neigung zur hämorrhagischen Diathese, teils durch Unterschiede in der Dosierung erklären. So können Einzeldosen von 4o - 1oo mg/kg schon nach einer einmaligen Injektion Veränderungen der Blasenschleimhaut und deren

Gefässe hervorrufen (11,12,39), und zwar in einer Häufigkeit bis zu 4o% der Fälle (39), in 8 Publikationen (11,12,21,23,27,33,39,43), die ungefähr ein Drittel der gesamten in der Literatur beschriebenen Cystitisfälle umfassen, betrug die Dosierung des Endoxans über 2o mg/kg/die. Unter dieser, relativ hohen Dosierung trat die Cystitis bereits im Anfang der Therapie nach einer niedriger. Gesamtdosis auf; bei geringeren Einzeldosen hingegen erschienen die ersten Symptome erst nach einer deutlich höheren Gesamtdosis. SCHMIDT (45) berichtete über 5 Fälle mit einer hämorrhagischen Cystitis, die durchweg erst nach einer länger dauernden und relativ hoch dosierten Endoxantherapie aufgetreten war; bei allen Patienten war der Cystitis eine cytostatisch bedingte Leukopenie vorausgegangen.

Tierexperimentell war bei Ratten nach einer einmaligen Dosis von 222 mg/kg regelmässig eine Schädigung der Blasenschleimhaut feststellbar (37). In den ersten beiden Tagen nach der Injektion fanden sich zunächst nur geringe Veränderungen an der Blasenwand; doch kam es am 4.-6. Tag zu massiven Blutungen in die Blase unter Bildung von Blutklumpen, zu einem Harnrückstau mit Hydronephrose der Nierenbecken sowie einer ödematösen Schwellung des Nierenparenchyms. Am 8.Tag klang diese Symptomatik ab und war am 12.-13. Tag weitgehend verschwunden. Dabei liessen sich Schleimhautulcerationen nur in den ersten Tagen beobachten, zeigten aber bereits vom 4.Tag an Zeichen der Regeneration und waren am 8.Tag im wesentlichen bereits wieder abgeheilt. Nach 12 Tagen fand sich die Schleimhaut wieder weitgehend normalisiert. Lediglich in der Submucosa lagen mit Hämosiderin beladene Histiocyten. Am längsten blieben Ödeme und Blutungen der Blasenschleimhaut nachweisbar. Auch bei Dosen von 29 mg/kg war eine Cystitis regelmässig nachweisbar (37). Gemessen am Auftreten des perivaskulären Ödems war die Schädigung der Blasenschleimhaut unter hohen Dosen von Endoxan stärker ausgeprägt als unter niedrigen Dosen.

Weitere Versuche mit Hunden (36,37,51) brachten bei einer Dosierung von 5o-24o mg/kg mit grosser Regelmässigkeit innerhalb von 24 Stunden Blasenschädigungen - mit Ausnahme eines Hundes, der eine niedrigere Dosis von 25 mg/kg

erhalten hatte (37). Ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Hunde liess zugleich eine Nierenschädigung erkennen (36,37).

Bei Bevorzugung hoher Stossdosen sind klinisch Schädigungen der Blasenschleimhaut demnach mit grösserer Wahrscheinlichkeit zu erwarten als bei einer Langzeitbehandlung mit niedrigen Dosen um 3-5 mg/kg. Dies schliesst jedoch nicht aus, daß es im Verlauf einer kontinuierlichen Dauertherapie auch mit kleinen Dosen zu Blasenwandschädigungen kommen kann (45). Zweifelsohne bestehen auch individuelle Unterschiede in der Erkrankungsbereitschaft: So erkranken Frauen etwa doppelt so häufig (64%) wie Männer (36%). Auch fanden wir bei Frauen durchweg eine schwerer ausgeprägte Krankheitssymptomatik als bei Männern. Hierbei dürfte die stärkere Neigung zu bakteriellen Infektionen auf die vorgeschädigte Blasenschleimhaut bei den Frauen nicht ohne Bedeutung sein.

Unsere Patienten mit hämorrhagischer Cystitis hatten bei einer mittleren Tagesdosis von 146 mg durchschnittlich 21 g Endoxan innerhalb 7 Monaten erhalten. Das Auftreten der Cystitis erwies sich weniger abhängig von der Höhe der verabfolgten Gesamtdosis als von der Höhe der mittleren Tagesdosis.Dies bestätigt die Beobachtungen von FERNBACH (15) und SCHMIDT (45), deren Patienten zu 50% eine Gesamtdosis unter 10 g und nur zu 25% über 30 g Endoxan erhalten hatten.

Setzen wir bei unseren Patienten die Gesamtdosis in Relation zur mittleren Tagesdosis des letzten Monats vor Beginn der Blasenreizung (Abb. 1), so zeigt sich, daß bei höherer Gesamtdosis Tagesdosen von etwa 100 mg Endoxan genügen, um eine Cystitis auszulösen, während diese bei niedrigerer Gesamtdosis erst unter Tagesdosen von über 200 mg aufzutreten pflegen. Setzen wir nun die mittlere Tagesdosis der gesamten Behandlungsdauer in Beziehung zur Dauer der Endoxantherapie (Abb.2), so erweist sich ebenfalls, daß bei Anwendung hoher Tagesdosen Blasenreizungen bereits innerhalb weniger Wochen auftreten

können, wohingegen bei niedrigeren Tagesdosen im allgemeinen erst eine über lo-monatige Therapie notwendig ist.

2. Klinische Symptomatik

Der Beginn der hämorrhagischen Cystitis unter Endoxan ist meist durch eine Pollakisurie mit schmerzhaften Blasentenesmen charakterisiert (35,45) bei zunächst noch unauffälligem Harnsediment. Rasch verstärken sich die zunächst subjektiven Beschwerden zu heftiger Strangurie mit quälender Pollakisurie. Zugleich erscheinen im Harnsediment erste Erythrocytenbeimengungen und bald massenhaft Leukocyten. Die Mikrohämaturie geht häufig bald in eine Makrohämaturie über und führt dann zur Bildung von Blutkoagula in der Harnblase, die gelegentlich die Blase vollständig ausfüllen können. Bei den von uns beobachteten Fällen war eine Mikrohämaturie in 83%, eine Makrohämaturie in 31% der Fälle nachweisbar (Tab.2). Blasentenesmen bestanden bei 62%. Stärkere Blasenblutungen liessen sich meist nur durch Elektrokoagulation zum Stillstand bringen. In 2 Fällen führte jedoch die therapeutisch nicht mehr beeinflussbare Hämaturie zum Verblutungstod. In einem anderen Fall kam es auf dem Boden eines Blasenwandhämatoms zu einer Blasenscheidenfistel (26).

Vereinzelt kam es auch zur Dysurie, zur Oligurie und zum unfreiwilligen Abgang von Urin. Anzeichen einer Nierenparenchymschädigung waren in unseren Fällen kaum erkennbar, wenngleich 6% der Fälle eine flüchtige Zylindurie aufwiesen. Bei 45% unserer Fälle waren - wohl infolge einer Infektion - im Urin Bakterien nachzuweisen, wobei Coli, Staphylokokken und Enterokokken vorherrschten. So fanden wir Coli in 33%, Staphylokokken 27%, Enterokokken 21%, Streptokokken 9%, Proteus 6% und Pyozyaneus in 3%. Zu Temperatursteigerungen kam es jedoch nur in 1/4% der Fälle; diese sprachen auf Antibiotica relativ gut an. In 2 Fällen entwickelte sich jedoch eine aszendierende Pyelonephritis.

Die klinische Symptomatik der hämorrhagischen Cystitis hielt durchschnittlich 34 Tage an, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß die Bedeutung der cytostatischen Therapie

für die Entstehung der Cystitis zunächst oft nicht erkannt wurde, so daß ein Absetzen des Endoxans bisweilen nur zögernd erfolgt war. Der wiederholt angestellte Versuch, Endoxan durch ein anderes Cytostaticum zu ersetzen, führte regelmässig zu einem Rezidiv.

Wurde nach einer Therapiepause Endoxan erneut angesetzt, so kam es bei der Hälfte der Patienten wiederum zu einer Cystitis. Die rezidivierende Cystitis war dann meist heftiger als die erste.

3. Morphologisches Bild

Die lokalen Geschehnisse bei der hämorrhagischen Cystitis weisen eine auffallende Übereinstimmung auf (26,37,45). Fast regelmässig liessen sich in unseren Fällen cystoskopisch - soweit untersucht - multiple umschriebene Schleimhautrötungen erkennen, aus denen es blutete. Die Gefässe waren an diesen Stellen stark ektatisch und strotzend mit Blut gefüllt. Im übrigen aber war die Blasenschleimhaut spiegelnd, glatt und reizlos, wenigstens im Beginn der lokalen Erkrankung. Anhäufungen von Blutkoagula in der Blase waren nicht selten zu beobachten. Bei einer Patientin zeigten auch das äussere Genitale und der Harnröhrenwulst starke Rötungen und erhebliche Kapillarektasien (26). In schwereren Fällen fanden sich konfluierende bis diffuse Hämorrhagien mit submucösen Hämatombildungen.

In Stadium der ersten zarten Blutungen waren Epitheldefekte oder Fibrinausschwitzungen selten (26), auf der Höhe der Erkrankung aber liessen sich Schleimhautulcerationen und - nekrosen häufiger nachweisen.(7,37). In einem unserer Fälle war eine ulcerierende und nekrotisierende Entzündung der Harnblase auch histologisch zu sichern. Zweifelsohne aber handelte es sich bereits um ein Spätstadium der Cystitis, die zunächst ebenfalls mit petechialen Blutungen und dann diffusen Schleimhautrötungen begonnen hatte. Histologisch beherrschen zunächst Gefässektasien unmittelbar unter der Epithelschicht das Bild der Blasenschleimhaut, die als Ausdruck einer direkten toxischen Schädigung der Kapillarwandungen nach der Resorption der Endoxan-Abbauprodukte durch die Blasenschleimhaut anzusprechen sind.

Ihnen folgen bald fleckige perivaskuläre Ödeme und - auf Grund der lokalen Beeinträchtigung der Blutzirkulation und -gerinnung - submucöse und interstitielle Blutungen (26,37). Sie sind sicher nicht Ausdruck einer allgemeinen hämorrhagischen Diathese durch Trombopenien oder Koagulopathien. Auch direkte Schädigungen des Endothels der Gefässe der Blasenwand sind möglich (31), wie die Untersuchungen von KALLENBACH und SCHATTENFROH (25) an Ratten gezeigt haben: Nach täglicher intravenöser Verabfolgung von 300 mg/kg Endoxan sahen sie nach zwölfwöchiger Therapiedauer (50,4 g Endoxan) Intimaschwellungen und Endothelproliferationen: An der Innenseite der durch die Intimaquellung verdickten Gefässwandung fanden sich die Kerne der Endothelien zumeist in unregelmässiger Kette dicht gelagert und später lebhaft proliferiert.

C. Experimentelle Versuchsergebnisse.

Gehen wir von der Vorstellung aus, daß der cytostatische Wirkungsmechanismus der verschiedenen alkylierenden Agentien im Prinzip gleichartig verläuft, so werden Unterschiede in der Selektivität der Wirkungsrichtung und der therapeutischen Breite bei den einzelnen Cytostatica wesentlich durch die Geschwindigkeit und den Ort der Aktivierung sowie durch die Art der Zwischenprodukte beim Abbau bestimmt. Die nach Applikation eines Cytostaticums auftretenden verschiedenartigen cytostatischen und toxischen Effekte beruhen möglicherweise nicht auf der Wirkung ein und derselben Substanz, sondern sind das Resultat verschiedener aktiver Zwischenprodukte, wie sie beim Abbau des jeweiligen Cytostaticums entstehen (8). Während Endoxan in vitro weitgehend inaktiv ist, erscheinen im Serum nach der intraperitonealen Applikation von Endoxan bereits nach 5 Minuten cytostatisch aktive Zwischenprodukte (8,16), die innerhalb von 15 Minuten für die Dauer einer Stunde einen konstanten, der Endoxandosis entsprechenden Spiegel erreichen. Dieser sinkt innerhalb von 4 Stunden auf 50% des Maximalwertes ab und ist nach 24 Stunden im Serum nicht mehr nachweisbar (8,16). Sechs Stunden nach Endoxan-Applikation ist die biologische Wirksamkeit weitgehend abgeklungen, da Schutzstoffe wie 1-Mercapto-2-aminobutan wirkungslos werden (44).

Die Umwandlung des Endoxans in ein cytostatisch aktives Zwischenprodukt erfolgt nicht durch hydrolytische Enzyme (wie Phosphatasen und Phosphoamidasen), sondern durch einen Stoffwechselprozess in der Leber. Sie verläuft demnach in vitro nicht über die hydrolytische Spaltung der Phosphoamid-Bindungen (2), sondern wahrscheinlich über eine selektive Öffnung des hexazyklischen Esteramidringes (ARNOLD). Das im Serum auftretende Aktivprodukt (1o) entspricht dann der relativ stabilen Amidestersäure des Endoxans, die die cytostatisch aktive Bis-(-2-Chloräthyl)-amin-Gruppe leichter und bereits in vitro (8,16) abzugeben vermag als Endoxan (ARNOLD). Diese Sekundärspaltung wird wesentlich durch die pH-Verhältnisse am Wirkungsort bestimmt.

Die Lebensdauer des praeaktiven Zwischenproduktes ist kürzer als 3o Minuten (14). Seine Bildung kann 2 Stunden nach der Injektion des Endoxans als abgeschlossen gelten (9). Sie ist dabei abhängig von einer bestimmten Endoxankonzentration (9). Mit Beendigung der Aktivierung findet sich jedoch immer noch unverwandeltes Endoxan im Organismus, das als solches oder nach weiterer Verstoffwechselung erst innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden wird. Anscheinend werden maximal nur 1o % des Endoxans aktiviert (24), die übrigen 9o% aber unverändert oder metabolisiert ausgeschieden. Sie sind vermutlich für einen Teil der toxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Aber auch das Aktivierungsprodukt des Endoxans wird durch die Nieren ausgeschieden und erscheint stark angereichert im Harn (24,37).

Im Harn lassen sich eine Reihe von alkylierenden Zwischenprodukten des Endoxans nachweisen: So zeigt der Urin eine positive Alkylierungsreaktion mit 4-Nitrobenzyl-Pyridin, und zwar auch ohne vorherige Hydrolyse (37). Während Endoxan und Bis-(-Chloräthyl) -amin durch Chloroform extrahiert werden können, ist dies mit den alkylierenden Substanzen im Harn nicht möglich (37). Die maximale Ausscheidung des Aktivierungsproduktes im Harn erfolgt 2-3 Stunden nach der Applikation des Endoxans (37).

Stoffwechseluntersuchungen mit H^3 - und C^{14}-markiertem Endoxan (22), wobei einmal die Wirkgruppe des Endoxans mit H^3 und ein anderes Mal die Transportgruppe mit C^{14} markiert wurde, bestätigten tierexperimentell diese Ergebnisse: 8 Stunden nach der intraperitonealen Injektion von 1 mg Endoxan (pro 5o g Körpergewicht) lag die Radioaktivität des Harns bei dem in der Wirkgruppe mit H^3-markiertem Endoxan 21 mal so hoch wie die des Blutes. Die Aktivität des in der Transportform mit C^{14}-markierten Endoxans war im Harn 15 mal so hoch wie im Blut. Die Gesamtmenge des an der Transportform markierten Endoxans war jedoch höher als die der Wirkform.

Untersuchungen über den Abbau, die Verteilung und die Ausscheidung von Tritium-markiertem Endoxan im menschlichen

Organismus (4o,41) zeigten bei Markierung des Gesamtmoleküls, daß die Ausscheidung des Endoxans mit dem Harn sofort nach der Applikation einsetzt und ihr Maximum nach 1 1/2 Stunde erreicht. Nach 4 1/2 Stunden wurde nur noch 1/4 der Ausscheidung der ersten 1 1/2 Stunden gemessen. Nach 72 Stunden waren bereits 7o% der injizierten Radioaktivität wieder ausgeschieden. Wurden die Bis-(-Chloräthyl)-amin- und die Phosphamidestersäure-gruppe getrennt markiert, so ergab sich eine auffallend rasche Ausscheidung des Phosphamidestersäureteils, während Bis-(-Chloräthyl)-amin im Harn nur verzögert nachweisbar war, und zwar mit einem Maximum von 7 1/2 bis 24 Stunden. Die Ausscheidung der Radioaktivität erfolgte im Nierenmark wesentlich intensiver als in der Nierenrinde.

Die Ausscheidung des Endoxans durch den Harn weist große individuelle Unterschiede auf; während einige Patienten vorwiegend unverändertes Endoxan eliminierten, liessen andere eine rasche Aufspaltung erkennen (4o,41,42). Bei den cytostatisch aktiven Substanzen im Harn, die für das klinische Bild der hämorrhagischen Cystitis verantwortlich zu machen sind, handelt es sich stets um ein Gemisch verschiedener, z.T. noch unbekannter cytostatisch und cytotoxisch aktiver Substanzen; ihnen ist anscheinend mehr oder minder reichlich unverändertes Endoxan beigemengt.

Ähnliche hämorrhagische Schleimhautschädigungen sind bei der lokalen Anwendung von Endoxan nicht zu beobachten, auch nicht an der Magenschleimhaut, selbst nach landauernder oraler Dosierung. Es ergab sich hieraus die Frage, ob die Schädigung der Blasenschleimhaut überwiegend durch lokale toxische oder durch cytostatische Substanzen hervorgerufen werden. Zur Erfassung der cytostatischen Aktivität im menschlichen Harn prüften wir daher die Hemmwirkung von Patientenharn nach Endoxan an der Hämopoese der Ratte:

1. Methodik:

In 3 getrennten Versuchsanordnungen erhielten 2 Patientinnen eine einmalige intravenöse Injektion von 2o mg/kg

Endoxan. Der Harn dieser Patientinnen wurde mittels Dauerkatheter in stündlichen Abständen für die Dauer von 9 Stunden entnommen. Die erste Harnentnahme erfolgte unter vollständiger Blasenentleerung kurz vor der Injektion des Endoxans und diente als Kontrollwert.

Um eine Beeinflussung der cytostatischen Aktivität durch Temperaturschwankungen auszuschliessen, erfolgte der Transport des Harnes vom Krankenbett zum Labor in einer Thermosflasche.

Zur Erfassung der Gesamtaktivität im Harn unabhängig von der Harnmenge entnahmen wir der Patienten-Harnblase jeweils die Gesamtmenge des produzierten Harnes und verteilten diese gleichmässig auf jeweils 4 Ratten, die den Harn intraperitoneal injiziert erhielten. Um den Ratten jedoch nicht größere Mengen an Flüssigkeit injizieren zu müssen, wurde die Flüssigkeitszufuhr bei den Patientinnen eingeschränkt. Betrug trotzdem die gesamte, sich in einer Stunde angesammelte Harnmenge mehr als 2o ccm, so wurde sie mit Hilfe eines Vakuumextraktors bei einer Temperatur um 37°C auf die gewünschte Menge eingeengt.

Jede Versuchsserie umfasste lo Gruppen von jeweils 4 weissen Inzuchtratten gleichen Geschlechts und gleichen Gewichts; sie wurden mit einem Standard-Trockenfutter ernährt.

Als Maßstab für die cytostatische Aktivität der den Ratten injizierten Harnmenge werteten wir die Intensität der Beeinflussung der Leukocyten im peripheren Blut. Hierzu wurden am Schwanzvenenblut die Gesamtzahl der Leukocyten (Zählkammermethode) und das Differentialblutbild (an nach Pappenheim gefärbten Blutausstrichen) täglich über die Dauer von 5-8 Tagen bestimmt.

Bei der Differenzierung der Blutausstriche wurde zur Vereinfachung allein zwischen Lymphocyten und Granulocyten unterschieden, da der Gehalt an Monocyten normalerweise nicht über 3% der Gesamtleukocytenzahl beträgt. Den Mittelwert wiederholter Blutzellbestimmungen vor der Harninjektion setzten wir gleich loo %.

Als Grundlage und Vergleichswert für unsere Versuche dienten frühere Arbeiten aus unserer Klinik (6,2o) über vergleichende Testungen verschiedener Cytostatica am peripheren Blut und Knochenmark der Ratte. Hierbei hatte Endoxan nach einer einmaligen intraperitonealen Injektion von 2oo mg/kg bereits am ersten Tag nach Versuchsbeginn zu einer sechs Tage anhaltenden extremen Depression der Lymphocyten (bis auf 2% der Ausgangswerte) geführt. Dem folgte am 3.-6.Tag nach der Injektion eine ebenso extreme Minderung der Granulocyten, die jedoch vom 7.Tag an mit einer überschiessenden Vermehrung reagierten.

2. Versuchsergebnisse:

Versuch I:

62 Jahre alte Patientin mit Metastasen in der Hals-und Brustwirbelsäule bei unbekanntem Primärtumor. Bei mässiger Sedierung wurden 2o mg/kg Endoxan (=1,4 g) intravenös gut vertragen. Die Leukocyten der Patientin fielen innerhalb von 2o Tagen auf 3o% des Ausgangswertes ab: Sie betrugen am Tage vor der Endoxaninjektion 24oo, am 2o.Tag nach der Injektion 7oo.

Im peripheren Blut der Versuchstiere (Tab.3) kam es nach der Injektion des endoxanfreien Kontrollharns zu einem Anstieg der Leukocytenzahl um 15% für den 3. bis 4. Tag. Bei allen anderen Versuchstier-Gruppen hingegen, die Patientenharn nach der Injektion von Endoxan erhalten hatten, war ein deutlicher Leukocytenabfall zu verzeichnen. Die Minderung der Leukocytenwar am 1. Tage am stärksten ausgeprägt und zeigte vom 3. Tag an eine deutliche Normalisierungstendenz. Die stärkste cytostatische Hemmwirkung auf die Leukocyten ergab sich für die Harnportion nach 4-6 Stunden, wobei die Leukocyten bis auf 44% des Ausgangswertes abfielen.

Errechneten wir aus dem Differentialblutbild den absoluten Genalt des Blutes für die Granulocyten und Lymphocyten getrennt, so fanden sich die Granulocyten (Tab.4) intensiver, frühzeitiger und anhaltender gemindert als die Lymphocyten. Sie fielen am ersten Tag bis auf 25% des Aus-

gangswertes und lagen noch am 3. Tag um 60%. Erst am 5. Tag kehrten sie zur Norm zurück. Die Lymphocyten (Tab.5) dagegen gingen nur bis auf 44 % des Ausgangswertes zurück und erreichten diesen bereits wieder um den 3. bis 4. Tag.

Versuch II:

Den Harn für den 2. Versuch entnahmen wir einer 48jährigen Patientin mit Metastasen in Lungen und Leber nach einem Rectum-Carcinom. Die einmalige intravenöse Injektion von 2o mg/kg (= 1,2 g) Endoxan wurde bei geringer Sedierung gut vertragen. Bei einem Ausgangswert von 99oo sanken die Leukocyten hiernach bis auf ein Minimum von 56oo am 14.Tag ab.

Die Versuchstiere zeigten unter dem endoxanfreien Kontrollharn schon vom 1.Tag an einen Anstieg der Leucocyten (Tab.3), der am 4.Tag 4o% über dem Ausgangswert lag.

Die unter der Endoxanmedikation entnommenen Harnfraktionen hingegen minderten die Leukocytenzahl der Tiere erheblich, insbesondere nach dem 2- und 3-Stundenharn. Die Leukocytenzahl minderte sich hier bis auf 42-5o% nach 2-3 Tagen und lag am 5. Tag noch bei 63%. Noch intensiver war die Minderung der Granulocyten (Tab. 4), die nach der 2-Stundenharnportion 23% des Ausgangswertes erreichten und sich bis zum 5. Tag bei 4o-5o% hielten. Der granuloklastische Effekt der späteren Harnportionen war zu dieser Zeit bereits weitgehend abgeklungen. Die Lymphocyten (Tab. 5) hingegen erreichten ihr Minimum von 38-45% erst im 3-Stundenharn und zwar am 2. bis 3. Tag.

Versuch III:

Gleiche Patientin wie beim Versuch I, der 4o Tage zuvor durchgeführt worden war. Die Patientin erhielt wiederum 1,4 g (2o mg/kg) Endoxan intravenös. Hierunter sanken die Leukocyten bei einem Ausgangswert von 27oo bis auf 8oo am 15. Tag.

Bei den Versuchstieren fielen die Leukocyten (Tab. 3) nach dem endoxanfreien Kontrollharn am 1.Tag nach der Injektion gering ab, erreichten aber vom 2.Tag an wieder den Ausgangswert. Die nach Endoxan gewonnenen Harnfraktionen der Patientin

brachten eine Leukocytenminderung auf 5o-6o% für die 3-5-Stunden-Portionen am 1 . bis 2. Tag und für die 8-Stunden-Portion am 2.bis 3. Tag. Vom 4. Tag an lagen die Leukocyten wieder im Bereich der Norm. Auffallend war wiederum ein intensiver Abfall der Granulocyten (Tab.4), die nach der 1-5 Stunden-Portion Werte um 33-46% erreichten. Besonders auffallend aber war ein Leukocytensturz nach der 8-Stunden-Portion, der am 3. Tag ein Minimum von 15% des Ausgangswertes brachte, das sich erst am 5. Tag auf 5o% besserte. Ebenso zeigten auch bei den Lymphocyten (Tab.5) die 8-Stunden-Portion eine intensive Minderung auf 59% am 2.Tag, wohingegen die 3-5-Stunden-Portionen eine Lymphocytendepression von 6o-7o% am 1.-2.Tag erkennen liessen.

Die bei den 3 getrennten Versuchsserien gewonnenen Ergebnisse weisen mit weitgehender Übereinstimmung auf eine hohe cytostatische Aktivität des Harnes unter der Chemotherapie mit Endoxan hin. Um Fehlerquellen bei der Harnausscheidung der Patienten wie auch bei der quantitativen Erfassung des Blutzellgehaltes der Ratten einzuschränken, haben wir aus den Ergebnissen der Einzelversuche das arithmetische Mittel bestimmt:

Die Durchschnittswerte der Leukocyten-Gesamtzahlen (Tab.3) finden sich in Abb.3 graphisch dargestellt, wobei zur besseren Übersicht einige Zwischenwerte in Fortfall kamen. Bereits nach der intraperitonealen Injektion der ersten Harnportion, die innerhalb der 1. Stunde nach der Endoxaninjektion produziert und 1 Stunde nach der Injektion der Patientenblase entnommen war, sanken die Leucocyten im Blut der Versuchstiere deutlich (auf 73% des Ausgangswertes) ab.Der leukoklastische Effekt blieb jedoch flüchtig und war am 3. Tag wieder voll ausgeglichen. Demgegenüber brachten die der Patientenblase nach 2,3 und 4 Stunden entnommenen Harnportionen eine extreme Leukocytenminderung im Rattenblut. Das Maximum der cytostatischen Wirkung fand sich in der 3-Stunden-Portion und erreichte nach 1-3 Tagen Leukocytenwerte von 55-6o%. Nach 5 und 6 Stunden war der cytostatische Effekt des Harnes bereits wesentlich schwächer. Der nach 9 Stunden entnommene Harn beeinflusste das periphere

Blut der Ratte kaum noch stärker als der Kontrollharn.

Betrachtet man die graphische Darstellung der Durchschnittswerte der Granulocyten und Lymphocyten der 3 Versuche getrennt, so erkennt man jetzt den intensiveren und frühzeitigeren und länger anhaltenden Abfall der Granulocyten. Bei den Granulocyten (Abb.4) fand sich das Maximum der cytostatischen Wirksamkeit wiederum im Harn der 3.Stunde. Es erreichte mit nur 35% des Leukocytenausgangswertes bereits am ersten Tag nach der Harninjektion extrem niedrige Werte. Eine ähnlich starke cytostatische Aktivität wies auch der nach 2 und der nach 4 Stunden gewonnene Harn auf, während der 1-Stunden-Harn wie auch der 5-6-Stunden-Harn nur eine etwa halb so intensive Leukocytendepression bewirkten. Der 9-Stunden-Harn zeigte wiederum eine dem Kontrollharn ähnliche Wirkungskurve. Bei starker cytostatischer Wirksamkeit war die Minderung der Granulocyten bereits am 1.Tag nach der Harninjektion extrem, bei schwächerer verlagerte sich das Minimum zum 3.Tag hin.

Bei den Lymphocyten (Abb.5) war die Minderung des peripheren Zellgehaltes wesentlich schwächer ausgeprägt, doch mit 56% wiederum am deutlichsten in dem nach 3 Stunden gewonnenen Harn. Die Harnportionen nach 2-3 bezw. 4-6 Stunden brachten mit etwa 70% eine geringere lymphoklastische Wirkung, während der Effekt der Harnportion der 9. Stunde nur noch flüchtig am 1.Tag nachweisbar blieb. Die Harnportion der 1.Stunde liess einen cytostatischen Effekt an den Lymphocyten weitgehend vermissen.

Unsere experimentellen Untersuchungen bestätigen die klinische Vermutung, daß unter der Chemotherapie mit Endoxan durch die Ausscheidung des Endoxans bezw. seiner Abbauprodukte mit dem Harn neben einer lokalen toxischen Wirkung auf die Schleimhaut und die Gefässversorgung der ableitenden Harnwege, insbesondere der Harnblase, auch eine erhebliche lokale cytostatische Wirksamkeit entfaltet wird. Ihre Existenz kann durch den Nachweis einer deutlichen Hemmwirkung des Harns auf die Hämopoese der Ratte als bewiesen gelten. Die Intensität des cytostatischen Effektes wurde durch das Ausmass der Leukocytendepression im peripheren Blut der Ratte

erfasst. Da Endoxan in vitro cytostatisch inaktiv bleibt, muss angenommen werden, daß im Harn in höherer Konzentration Abbauprodukte des Endoxans von intensiver cytostatischer Aktivität erscheinen. Sie lassen sich in geringem Ausmass bereits 1 Stunde nach der Endoxanapplikation nachweisen und erreichen nach 2-3 Stunden ihre maximale Konzentration. Nach 9 Stunden ist ihre Wirksamkeit hingegen weitgehend abgeklungen. Ob es sich dabei um die Wirkung eines einzigen bestimmten oder um den Summationseffekt einer Vielzahl verschiedener Abbauprodukte handelt, mag offen bleiben.

Im wesentlichen entsprach die Wirkungsart der Cytostase im Harn derjenigen, wie wir sie an der Hämopoese der Ratte auch nach der intraperitonealen Injektion von Endoxan (6,19) oder unter der klinischen Chemotherapie mit Endoxan am Patienten nachweisen konnten. Jedoch fiel auf, daß die cytostatische Wirkungsrichtung des Harns stärker auf die Granulopoese und schwächer auf die Lymphopoese gerichtet war, als wir diese bei der direkten Endoxanverabfolgung zu sehen gewohnt waren.

Auf Grund früherer Untersuchungen über den Hemmeffekt von Endoxan auf den peripheren Blutzellbestand bei der Ratte (6) war es möglich, aus der Intensität des leukoklastischen Effektes jeder einzelnen Harnportion Rückschlüsse auf die dieser Wirksamkeit entsprechende Endoxandosis zu ziehen. Danach können wir annehmen, daß die cytostatische Aktivität der gesamten Harnmenge, wie sie innerhalb von 9 Stunden nach der Endoxaninjektion ausgeschieden wird, der in vivo-Wirksamkeit von etwa 400-600 mg Endoxan entspricht. Umgerechnet auf die den Patienten intravenös verabfolgte Endoxandosis von 1,4 g beinhaltet dies, daß etwa 30-40% des Endoxans innerhalb von 9 Stunden in einer aktivierten Form mit dem Harn ausgeschieden werden.

Es ist verständlich, daß Schädigungen der Blasenschleimhaut klinisch um so eher zu erwarten sind, je länger der Harn in der Harnblase der Patienten verweilt. Auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr direkt nach der Endoxanapplikation und häufigere Blasenentleerungen in den ersten 8 Stunden sollte daher geachtet werden (45), insbesondere bei Patienten

mit Blasenentleerungsstörungen. Da unter der Chemotherapie mit Endoxan die Bildung der praeaktiven Produkte im Überschuss erfolgt, sind bei der klinischen Anwendung hoher Stossdosen Schädigungen der Blasenschleimhaut eher zu erwarten, als bei einer wiederholten Verabfolgung niedrigerer Einzeldosen.

Zusammenfassung:

Bei der Behandlung von 424 Patienten mit dem Phosphamidester Endoxan traten in 11% hämorrhagische Blasenreizungen auf, die bei 2 Patienten durch Massenblutungen zum Tode führten.

Neben einer toxischen Schädigung der submucösen Gefässe ist hierfür eine direkte lokale cytostatische Wirksamkeit von Abbauprodukten des Endoxans im Harn anzuschuldigen.

Das Maximum der cytostatischen Aktivität im Harn wird 2-4 Stunden nach der Endoxanapplikation nachweisbar, wie Testungen am Leukocytengehalt im Blut von Ratten ergaben. 30-40% der cytostatischen Aktivität des Endoxans werden innerhalb von 9 Stunden mit dem Harn ausgeschieden.

Die klinische Symptomatik, morphologisches Bild und therapeutische Beeinflussbarkeit der hämorrhagischen Cystitis unter der Chemotherapie mit Endoxan werden auf Grund der eigenen Untersuchungen dargelegt.

Chemotherapie mit Endoxan		
Gesamtzahl der Fälle:		424
Hämorrhagische Cystitis:		47 =11%
davon:	♀ =	64 %
	♂ =	36 %
Carcinome		28
Lymphogranulome		11
Plasmocytome u. Retikulosen		5
Retothelsarcome		3

TAB. 1

Haemorrhagische Cystitis unter Endoxan
Mittelwerte von 47 Fällen

Therapiedauer:	7 Mon.	Haematurie mikroskopisch	83
Gesamtdosis:	23 g	Haematurie makroskopisch	31
mittlere Tagesdosis:	130 mg	Blasentenesmen	62
Dauer der Cystitis:	34 Tage	Bakteriurie	45
Rezidiv nach		Zylindrurie	6 %
erneuter Chemotherapie:	50 %	Schleimhautnekrosen	14
		Pollakisurie	14
		Fieber	26
		Fieberabfall nach Antibiotica	75

TAB. 2

Tab. 3

Pat.-Harn entnommen	Leucocyten der Ratte nach der Harninjektion nach																			
	1 Tag				2 Tagen				3 Tagen				4 Tagen				5 Tagen			
	Versuch				Versuch				Versuch				Versuch				Versuch			
	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$
vor Endoxan	84	105	81	90	97	108	96	100	114	134	97	115	104	141	102	116	97	136	108	114
1 Stunden nach Endoxan	77	63	80	73	99	67	106	90	92	96	104	97	102	95	105	100	135	116	109	120
2	53	44	78	58	70	47	77	65	72	57	118	82	97	64	97	86	99	68	106	91
3	59	50	56	55	76	42	61	60	78	44	107	76	94	61	88	81	103	63	99	88
4	48	75	52	58	67	71	49	65	82	67	79	76	82	97	84	88	79	86	87	84
5	48	113	55	72	57	104	80	80	85	132	108	108	95	132	98	108	90	129	115	111
6	44	69	99	71	49	64	105	73	85	75	107	89	80	81	103	88	70	97	114	92
7	-	67	97	82	-	72	103	88	-	99	82	90	-	116	112	114	-	94	88	91
8	-	73	69	71	-	74	52	63	-	87	55	72	-	114	98	106	-	86	85	85
9	-	85	82	83	-	87	99	93	-	97	112	105	-	131	112	121	-	84	110	97

Verschiebung der Leucocytenzahl im Blut der Ratte (Mittelwert von jeweils 4 Tieren) in % des Ausgangswertes (100 % =) nach intraperitonealer Injektion von Patientenharn unter der Chemotherapie mit Endoxan (20 mg/kg).

Tab. 4

Pat.-Harn entnommen	Granulocyten der Ratte nach der Harninjektion nach																			
	1 Tag				2 Tagen				3 Tagen				4 Tagen				5 Tagen			
	Versuch				Versuch				Versuch				Versuch				Versuch			
	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$
vor Endoxan	57	191	62	103	52	97	97	82	90	143	83	105	93	109	68	90	122	149	107	126
1	61	71	43	55	47	68	77	64	58	146	84	96	95	130	65	97	118	172	95	128
2	45	23	56	41	44	47	46	46	61	40	119	73	110	55	72	79	108	42	86	79
3	31	42	33	35	50	62	43	52	68	33	102	68	106	87	84	92	64	56	98	73
4	28	57	51	45	51	93	35	60	88	77	69	78	91	127	88	102	58	86	85	76
5	25	92	40	51	46	163	84	98	57	159	80	99	97	158	71	109	59	187	92	113
6	36	50	95	60	57	67	78	67	108	91	84	94	63	65	91	73	93	82	85	87
7	-	44	82	63	-	42	68	55	-	93	74	83	-	82	91	84	-	103	88	96
8	-	68	55	61	-	100	32	66	-	106	15	60	-	114	65	89	-	113	53	83
9	-	65	58	61	-	69	90	79	-	122	65	93	-	115	83	99	-	84	98	91

Stunden nach Endoxan

Verschiebung der Granulocytenzahl im Blut der Ratte (Mittelwert von jeweils 4 Tieren) in % des Ausgangswertes (100 % =) nach intraperitonealer Injektion von Patientenharn unter der Chemotherapie mit Endoxan (20 mg/kg).

Tab. 5

Pat. Harn entnommen	Lymphocyten der Ratte nach der Harninjektion nach																			
	1 Tag				2 Tagen				3 Tagen				4 Tagen				5 Tagen			
	Versuch				Versuch				Versuch				Versuch				Versuch			
	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$	I	II	III	$\bar{x}$
vor Endoxan	86	87	83	85	102	110	96	103	114	132	98	115	111	140	107	119	88	133	108	110
1	81	61	86	76	111	67	110	96	100	84	107	97	104	87	112	101	139	105	111	118
2	54	48	84	62	75	47	85	69	74	61	118	84	95	66	98	86	102	74	112	96
3	61	51	62	56	81	38	65	61	81	45	108	78	91	57	88	79	110	64	99	91
4	56	80	76	71	74	66	70	70	84	65	100	83	83	90	111	95	87	86	111	95
5	50	118	59	76	56	91	79	75	85	105	115	102	87	120	105	104	90	116	121	94
6	44	73	100	72	46	63	112	74	77	72	113	87	81	84	107	91	61	100	121	94
7	-	73	120	96	-	79	113	96	-	101	113	107	-	124	118	121	-	91	111	101
8	-	74	74	74	-	68	59	63	-	83	68	76	-	115	109	112	-	80	96	88
9	-	90	89	90	-	91	101	96	-	91	126	109	-	134	121	127	-	83	113	98

Stunden nach Endoxan

Verschiebung der Lymphocytenzahl im Blut der Ratte (Mittelwert von jeweils 4 Tieren) in % des Ausgangswertes (100 % =) nach intraperitonealer Injektion von Patientenharn unter der Chemotherapie mit Endoxan (20 mg/kg).

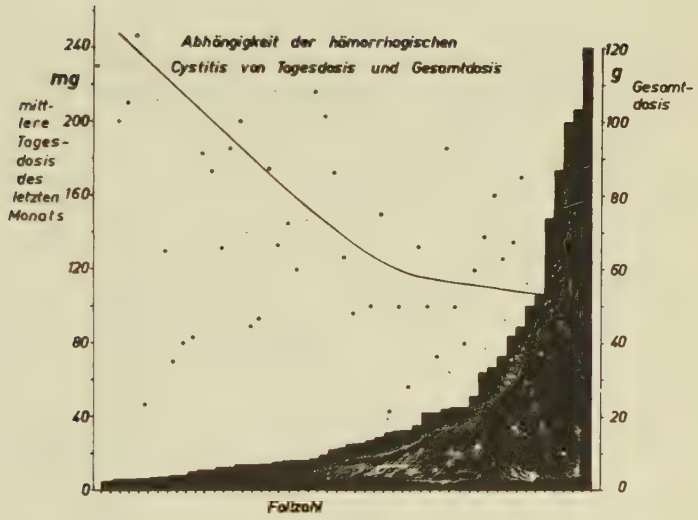
Abhängigkeit der hämorrhagischen
Cystitis von Tagesdosis und Gesamtdosis
mg
mittlere Tagesdosis des letzten Monats
240
200
160
120
80
40
0
g
Gesamtdosis
120
100
80
60
40
20
0
Folizin

ABB. 1

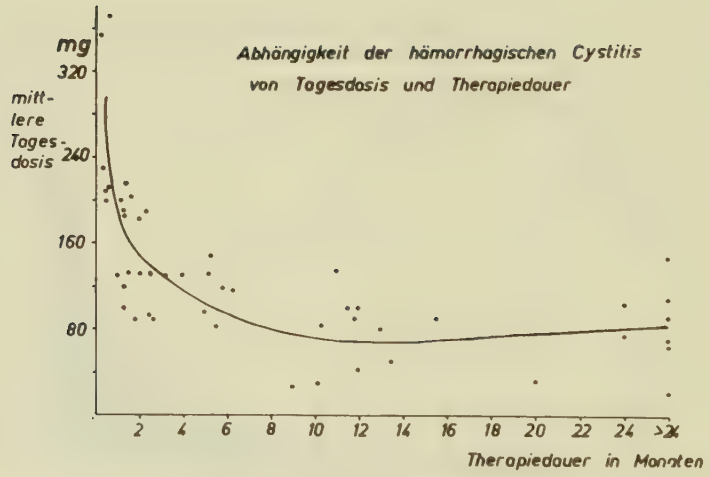
Abhängigkeit der hämorrhagischen Cystitis
von Tagesdosis und Therapiedauer
mg
320
240
160
80
mittlere Tagesdosis
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
>24
Therapiedauer in Monaten

ABB. 2

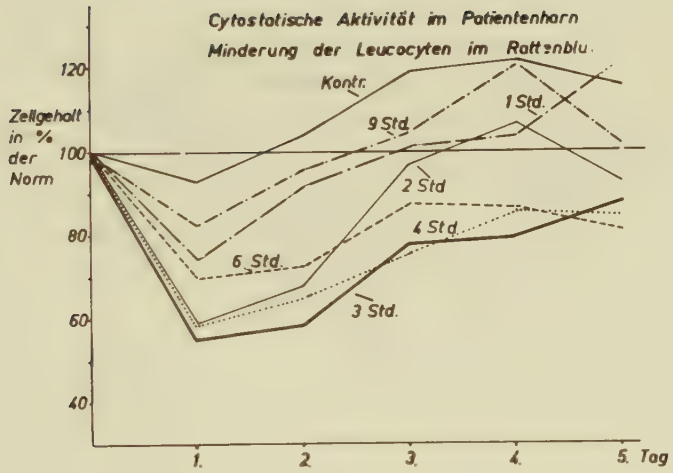
Cytostatische Aktivität im Patientenharn
Minderung der Leucocyten im Rattenblu.
Zellgehalt in % der Norm
120
100
80
60
40
Kontr.
1 Std.
9 Std.
2 Std
4 Std.
6 Std.
3 Std.
1.
2.
3.
4.
5. Tag

ABB. 3

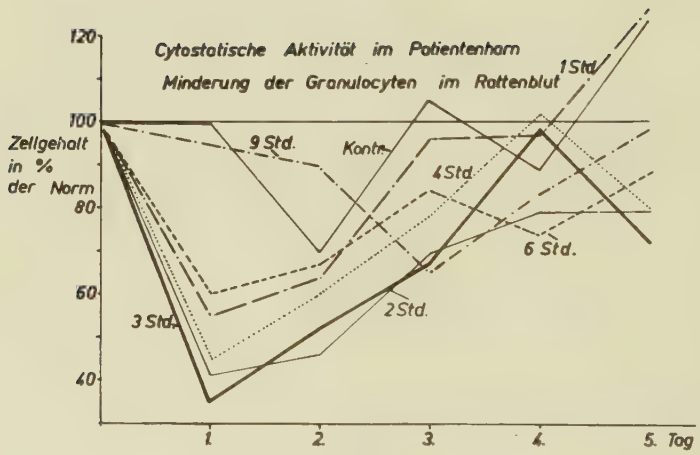
Cytostatische Aktivität im Patientenharn
Minderung der Granulocyten im Rattenblut
Zellgehalt in % der Norm
120
100
80
60
40
1 Std.
9 Std.
Kontr.
4 Std.
6 Std.
2 Std.
3 Std.
1
2
3
4
5. Tag

ABB. 4

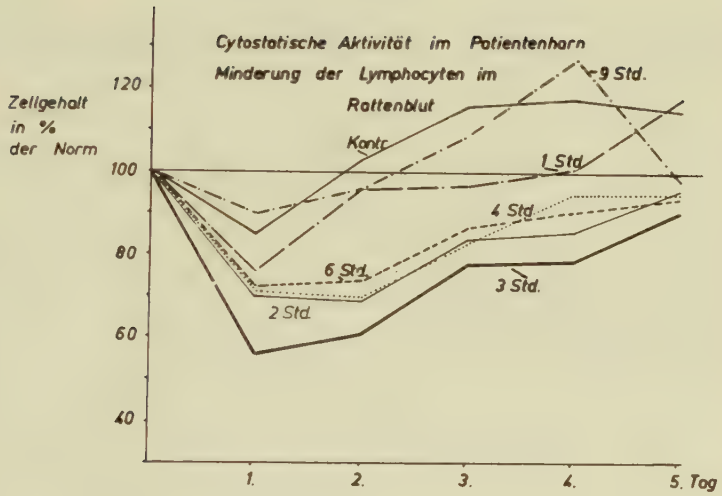
Cytostatische Aktivität im Patientenharn
Minderung der Lymphocyten im Rattenblut
Zellgehalt in % der Norm
120
100
80
60
40
Kontr.
9 Std.
1 Std.
4 Std.
6 Std.
3 Std.
2 Std.
1.
2.
3.
4.
5. Tag

ABB. 5

F.LITERATURVERZEICHNIS

1) ALMENDRA,C. — Behandlung bösartiger Tumoren mit einem neuen Zytostatikum. Orient.Med.(B.Aires) 1961, 1o15-1o16

2) ARNOLD,H. — Mittl.-Dienst Ges.Bekämpf. Krebskr.Nordrhein-Westfalen 2,739 (1963)

3) ATKINS,H.L.,G.GREGG a. G.A. HYMAN — Clinical appraisal of cyclophosphamide in malignant neoplasms.Cancer (Philad.) 15, 1o76-1o8o (1962)

4) BAUMANN,E. — Klinische Erfahrungen mit Endoxan. Aus H.Wilmanns:Chemotherapie maligner Tumoren. 3.Bielefelder Symposion 1959 (Schattauer-Stuttgart 196o)

5) BETHELL, FR.H.,J.LOUIS, A.ROBBINS, W.J.DONNELLY, B.H.DESSEL,J.D.BATTLE jr., A. V.PISCIOTTA,J.WILL und G.O. CLIFFORD — Phase II in der Beurteilung von Cyclophosphamid - eine Untersuchung der Midwest Cooperative Chemotherapy Group. Cancer Chemothera Rep. 8,112-115 (196o)

6) BIERBRAUER,U. — Die Einwirkung der Cytostatica Endoxan und Trisaethylenimino-benzochinon auf das Knochenmark und periphere Blut der Ratte. Fol.haematol. 5,143 (1961)

7) BRAUN, V. — Palliativbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie. Arzneimittelforsch. 11, 199-2o2 (1961)

8) BROCK, N. und H.J.HOHORST — Über die Aktivierung von Cyclophosphamid im Warmblüterorganismus. Naturwiss. 49, 61o (1962) in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren. 3.Bielefelder Symposion 1962 (Schattauer-Stuttgart 1964) S.41

9) BROCK, N. — Diskussionsbeitrag in H.Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren. 3.Bielefelder Symposion 1962 (Schattauer-Stuttgart 1964) S.117

10) BROCK, N. — Pharmacological and chemotherapeutic properties of cyclic and non-cyclic phosphoramide esters. Acta Un. int. Cancr 16, 552-55 (1960)

11) CASARES, T.M. and V.ABOUDARA — Various neoplasms treated with massive doses of cyclophosphamide. Sem. méd. esp. 68, 257-258 (1961)

12) COGGINS, P.R.,R.G. RAVDIN and S.H. EISMAN — Clinical pharmacology and preliminary evaluation of Cytoxan (cyclophosphamide). Cancer Chemother.Rep. 3, 9-11 (1959)

13) CORONHO, V. and L.A. ALPERT — Cancer chemotherapy with cyclophosphamide (Abstract). Clin.Res.Proc. 8, 250 (1960)

14) DRUCKREY, H. — Diskussionsbeitrag in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren. 3.Bielefelder Symposion 1962. (Schattauer-Stuttgart 1964) S.76

15) FERNBACH, D.J.,W.W. SUTOW, W.G. THURMAN and T.J. VIETTI — Clinical trials with cyclophosphamide inthe treatment of acute leukemia in children. Cancer Chemother.Rep. 16, 173 (1962)

16) FOLEY, G.E., O.M. FRIEDMAN an B.P. DROLET — Studies on the mechanism of action of Cytoxan. Proc. amer.Ass.Cancer Res. 3, 111 (1960)

17) GARCIA MONTANO, R.I. — Ausschliessliche Behandlung des Oesophagus-Karzinoms mit Cyclophosphamid. Orient.med.argent. 48, 2433 (1961)

18) GERHARTZ, H. — Klinische Wertung der Chemotherapie mit Äthyleniminderivaten. Proc. 3rd Intern.Congr.Chemother. Stuttgart 1963 (Thieme-Stuttgart) in Druck

19) GERHARTZ, H. — Clinical results of chemotherapy with Endoxan. VIII Intern.Cancer Congr. Moskau 1962 Acta Un.int.Cancr.20, 366-368 (1964)

20) GERHARTZ, H. — Experimentelle und klinische Ergebnisse mit dem Zytostatikum Endoxan. in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren. 2. Bielefelder Symposion 1959 (Schattauer-Stuttgart 1960) S.61

21) GILARDON, A.R., R.MACCHI, J.A. DE ALL and G. BOSCH — Regional perfusion in antitumor chemotherapy. Prensa méd. argent. 48, 2433 (1961)

22) GRAUL, E.H., H.HUNDESHAGEN und B. STEINER — Stoffwechseluntersuchungen über 3H und 14C-markiertes Cyclophosphamid. Atompraxis 7, 449-453 (1961) in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren. (Schattauer-Stuttgart 1964) S.87

23) HØST? H. and R. NISSEN-MEYER — Clinical experience with cyclophosphamide. Nord. Med. 66, 1291 (1961)

24) HOHORST, H.J. — Diskussionsbeitrag in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren. 3. Bielefelder Symposion 1962. (Schattauer-Stuttgart 1964) S.75

25) KALLENBACH, H. und C. SCHATTENFROH — Endoxan-Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlung, zugleich ein tierexperimenteller Beitrag zur Theorie der sog. serösen Entzündung der Leber. Arch. klin. Chir. 296, 517-527 (1961)

26) KAUFMANN, J. — Vesicotoxische Nebenwirkungen unter cytostatischer Therapie. Z. Urol. 56, 375 (1963)

27) KENIS, Y. — Wirkung von Cyclophasphamid (Endoxan) bei 41 malignen Tumoren. Acta clin. belg. 17, 253-271 (1962)

28) KLINGELHÖFFER, F. — Ein Beitrag zur Therapie maligner Tumoren mit zytostatischen Substanzen. Z. Urol. 54, 705-720 (1961)

29) KLOSE, G. — Chemotherapie in der Nachbehandlung von Geschwulstkrankheiten. Schlesw. Holst. Ärztebl. 1962, 442-447

30) KÜHBÖCK, J., E.E.REIMER und T. STOIBER — Die Behandlung maligner Hämoblastosen und Neoplasmen mit Endoxan. Arzneimittelforsch. 11, 196 (1961)

31) LINDEMANN und GUMMEL — Gefäßschäden durch Stickstoff-Lost. Dtsch. GesunghWes. 47, 15o6 (195o)

32) MÜLLER, O. — Klinische Erfahrungen mit Endoxan. in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren. 2. Bielefelder Symposion 1959. (Schattauer-Stuttgart 196o)

33) NEWSOME, I.F. — Breast cancer - its treatment after surgery. J.S. Carolina Med. Assn. 57, 5o5-5o9 (1961)

34) OLMER, J. und P. CASANOVA — Klinische Erfahrungen mit Cyclophosphamid bei der Behandlung maligner Erkrankungen. Vortrag Soc.P. Franc. Thérap. Pharmacodyn. 28.5.1961

35) OPPERS, I. und H. GERHARTZ — Über die cytostatische Aktivität im menschlichen Harn nach einer einmaligen intravenösen Injektion von Endoxan. Proc. 3rd Intern. Congr.Chemother. Stuttgart 1963 (Thieme-Stuttgart) in Druck

36) PALOTTA, A.J., D. RALL and J. WARD — Amer.Ass.Cancer Res. 3, 14o (196o)

37) PHILIPS, F.S., ST.S. STERNBERG and P.M. VIDAL — Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. Cancer Res.21, 1577 (1961)

38) PINKEL, D. — Cyclophosphamide in children with cancer. Cancer 15, 42 (1962)

39) REEVE, T.S. — Behandlung maligner Erkrankungen mit einem alkylierenden Agens: Übersicht über 1oo mit Endoxan behandelte Patienten. Med.J. Austr. 1961, 686-689

4o) RITZL, F., W.BOLT und H. NAHRMANN — Untersuchungen über Abbau, Verteilung und Ausscheidung von Tritium-markiertem Cyclophosphamid im menschlichen Organismus.I-Verteilung und Ausscheidung des an verschiedenen Stellen im Molekül markierten Cytostatikums. Klin.Wschr.4o, 834 (1962)

41) RITZL, F., W. BOLT und H. NAHRMANN
II-Umbau des Cytostaticums in vivo. (Klinn.Wschr.40, 837 (1962)) in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren. 3. Bielefelder Symposion 1962. (Schattauer-Stuttgart 1964) S. 95

42) RITZL, F.
Diskussionsbeitrag in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren. 3. Bielefelder Symposion 1962. (Schattauer-Stuttgart) 1964) S.122

43) RUNDLES, R.W.,J. LASZLO, F.E. GARRISON jr. und J.B. HOBSON
Das Antitumor-Spektrum von Cyclophosphamid. Cancer Chemother.Rep. 16, 4o7-411 (1962)

44) RUTMAN, R.
Diskussionsbeitrag - Bedeutung des Trägermoleküls - (95) 3. Bielefelder Symposion 1962

45) SCHMIDT, C.G.
Hämorrhagische Zystitis im Verlauf zytostatischer Therapie. Med.Welt.1963, 3o6-311

46) SODEE,D.B.,M.E.CONRAD, R.M. ZONE and R.A. STAATS
Cyclophosphamide in the treatment of leukemia and solid tumors. Clin.Res. (N.Y.) 8, 18 (196o)

47) SUTOW, W.W. und M.P. SULLIVAN
Cyclophosphamid-Therapie bei Kindern mit Ewing-Sarkom. Cancer Chemother.Rep. 23, 55-6o (1962)

48) SWEENEY, M.J., A.H.TUTTLE, J.N.ETTELDORF und G.L. WHITTINGTON
Cyclophosphamid bei der Behandlung gewöhnlicher maligner Tumoren im Kindesalter. J. Pediat. 61, 7o2-7o8 (1962)

49) TAN, C.T.C.,C.L.YAP, M.L.MURPHY and H.W.DARGEON
Effects of combined drug therapy in childhood cancer. Proc.Amer.Ass.Cancer Res. 8, 272 (1961)

5o) VORLAENDER, K.O. und K. SCHUMACHER
Zytostatika beim Plasmozytom. Mon.ks.ärztl.Fortbild.12, 213-214 (1962)

51) WHITE, F.R.
New agent data summeries:Cytoxan. Cancer Chemother.Rep.3, 21-25 (1959)

Herrn Professor Dr. med. Heinrich G e r h a r t z möchte ich an dieser Stelle für das Überlassen des Themas und für sein Interesse und seine Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit herzlich danken.

Ebenso danke ich der med.-techn. Assistentin Fräulein Ingrid M o m o s s aus dem Cytologischen Labor.

Ingrid Oppers
Berlin 52
Kienhorststr.151

LEBENSLAUF

Am 21. Februar 1940 wurde ich als Tochter des Dr.med. Kurt Oppers und seiner Ehefrau Dr.med. Edith Oppers, geb. Krauel, in Berlin geboren. Die ersten vier Grundschuljahre absolvierte ich in Grevesmühlen/Mecklenburg. Ab Ostern 1950 besuchte ich die 29.Grundschule in Berlin-Reinickendorf und ab Ostern 1952 die Humboldt-Schule in Berlin-Tegel, Oberschule wissenschaftlichen Zweiges. Dort legte ich am 17. Februar 1959 die Reifeprüfung ab.

Mit dem Sommersemester 1959 begann ich mein Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Dort legte ich im Frühjahr 1960 die naturwisswnschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1961 die ärztliche Vorprüfung ab.

Nach einem klinischen Studium von sechs Semestern bestand ich die ärztliche Prüfung am 31. Mai 1965.

Vervielfältigt: W. H I L K E , Berlin 15, Joachimstaler Straße 16